

ANTIULCER

Patent number: JP3284622
Publication date: 1991-12-16
Inventor: SAKAI SHINICHIRO; SUGITA MASANORI;
KATSUYAMA KOICHI; HONJO EMIKO
Applicant: NISSHIN FLOUR MILLING CO
Classification:
- **International:** A61K31/40; A61K31/435; A61K31/475; C07D209/14;
C07D401/06; C07D471/14; C07D471/20; C07D471/22;
A61K31/40; A61K31/435; A61K31/475; C07D209/00;
C07D401/00; C07D471/00; (IPC1-7): A61K31/40;
A61K31/435; C07D209/14; C07D401/06; C07D471/14;
C07D471/20; C07D471/22

- **European:**

Application number: JP19900081050 19900330

Priority number(s): JP19900081050 19900330

[Report a data error here](#)

Abstract of JP3284622

PURPOSE: To obtain an antiulcer showing excellently inhibitory effects on secretion of acid in the stomach, containing an indole derivative as an active ingredient. **CONSTITUTION:** An antiulcer containing one or more of indole derivatives shown by formula I to formula VII and a salt thereof as an active ingredient is properly blended with well-known additives such as an excipient, stabilizer, antiseptic, solubilizer, wetting agent, emulsifying agent, lubricant, sweetener, coloring matter, flavoring and antioxidant and pharmaceutically manufactured by a conventional procedure to give the objective substance. The substance can be processed into a dosage form such as tablet, coated tablet, hard capsule, soft capsule, solution, emulsion, suspension or injection. A daily dose is 1-2,000mg calculated as the active ingredient.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑤Int.Cl.⁵

A 61 K 31/40
31/435
// C 07 D 209/14
401/06
471/14
471/20
471/22

識別記号

A C L

1 0 1

府内整理番号

7475-4C
7252-4C
7252-4C
8213-4C
8829-4C
8829-4C
8829-4C

⑬公開 平成3年(1991)12月16日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑤発明の名称 抗潰瘍薬

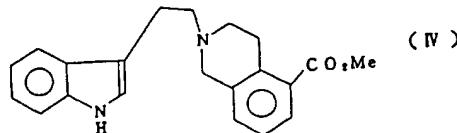
⑬特 願 平2-81050

⑬出 願 平2(1990)3月30日

⑦発明者 坂井 進一郎 千葉県千葉市弥生町1-144
 ⑦発明者 杉田 正徳 埼玉県坂戸市三光町50番地16
 ⑦発明者 勝山 浩一 埼玉県坂戸市日の出町1番27号 日の出マンション501号
 室
 ⑦発明者 本庄 恵美子 埼玉県坂戸市千代田3丁目11番7号 豊和レジデンス306
 号室
 ⑦出願人 日清製粉株式会社 東京都中央区日本橋小網町19番12号
 ⑦代理人 弁理士 高木 千嘉 外2名

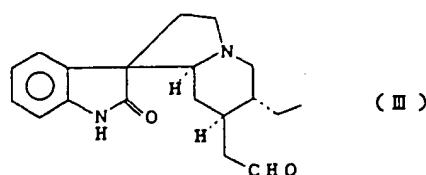
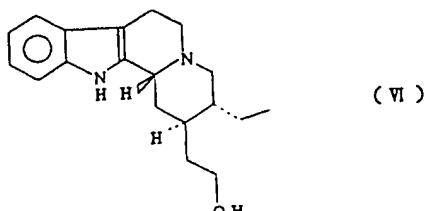
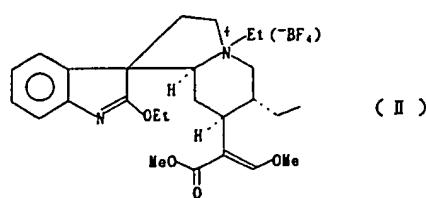
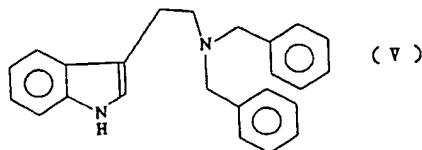
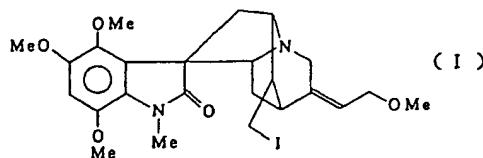
明細書

1. 発明の名称 抗潰瘍薬

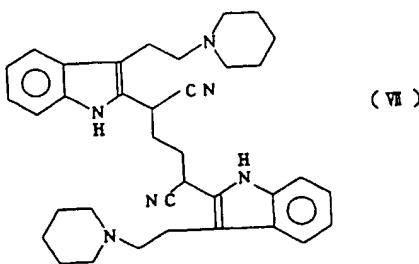


2. 特許請求の範囲

次の式:



および



で表わされるインドール誘導体およびその薬理学的に許容されうる酸との付加塩の少なくとも1種を有効成分として含有する抗潰瘍薬。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は下記式(I)～(VII)で示されるインドール誘導体およびその薬理学的に許容されうる酸との付加塩の少なくとも1種を有効成分として含有する抗潰瘍薬に関する。

(従来の技術)

現在、抗潰瘍薬として使用されている薬剤には、シメチジンに代表される胃酸分泌抑制剤、および胃腸細胞保護作用を持つ多くの薬剤が知られており、これらは患者の症状などに応じて用いられている。

(発明が解決しようとする問題点)

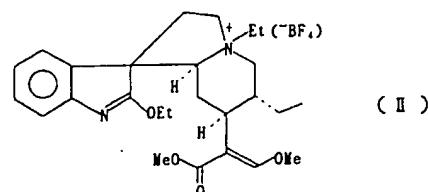
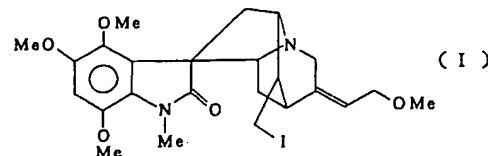
しかしながらこれらの既知の薬剤には多くの

副作用が報告されており、例えば胃酸分泌抑制剤として繁用されているシメチジンについては、女性化乳房、投与中止後の潰瘍再発などの問題があつて、改良が望まれている。

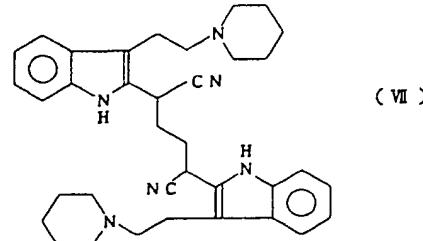
そこで本発明者はこれらの知見の上にたって銳意研究の結果、下記の式(I)～式(VII)のインドール誘導体が著しい抗潰瘍効果を有することを見いだして本発明を完成させるに至った。

(問題を解決するための手段)

すなわち本発明は、式(I)～式(VII)

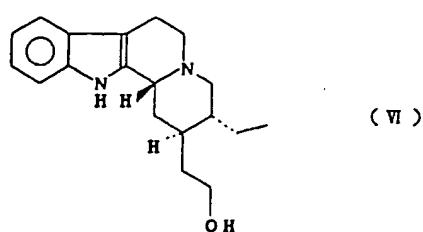
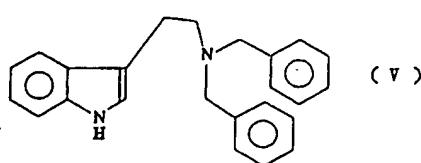
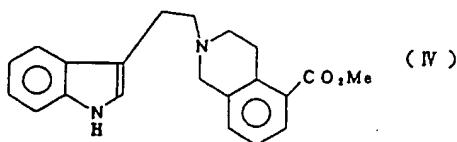
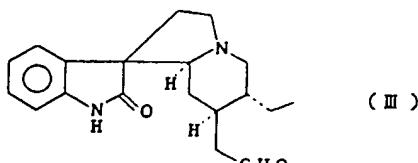


および



のインドール誘導体を有効成分として含有する抗潰瘍薬を提供するものである。

上記式(I)～(VII)で示される化合物は、それ自体公知の化合物であり、例えば式(I)の化合物はケミカルファーマシユーチカルプレチン (Chem. Pharm. Bull.) 23, 2805(1975)に報告がなされている。しかしながら抗潰瘍薬としての用途はまだ知られていない。同様に式(II)の化合物はテトラヘドロン (Tetrahedron) 29, 2015-2021 (1973) に、式(III)の化合物はケミカルアブストラクト (CA) 52, 18485-dに、式(IV)の化合物はジャーナルオブオーガニックケミストリ



— (J.O.C.) 23 949(1958)に、式(V)の化合物はインターナショナルジャーナルオブニューヨーファーマコロジー (Int. J. Neuropharmacol.) 1967, 6, 423-429に、式(VI)の化合物はジャーナルオブケミカルソサエティー、ケミカルコミュニケーション (J.C.S. Chem. commun.) (1984) 847に、式(VII)の化合物は薬学雑誌 95(10)1152にそれぞれ記載されているが、これらいずれの化合物もまた抗潰瘍薬としての用途は知られていない。

本発明によれば上記式(I)～式(VII)のインドール誘導体を有効成分として含有する抗潰瘍薬が提供される。

本発明の上記した式(I)～式(VII)で示される化合物は胃酸分泌抑制作用を有するものであることが後述する試験において示される。従ってこれらの化合物は抗潰瘍薬としての用途が期待される。

またこれらの化合物の細胞毒性 (KB細胞に対する50%致死濃度IC₅₀値) は6～25μg/mlである。

次に本発明の抗潰瘍薬としての効果について説明する。

実施例

H⁺/K⁺ATPase阻害活性

ブタ胃より調整したH⁺/K⁺ATPaseを用いて以下のようにして測定した。

H⁺/K⁺ATPase希釈溶液100μl(タンパク量として50μg)を4 mM塩化マグネシウム、20 mM塩化カリウムを含む10 mMバイブーストライス(pH6.2)緩衝液440μlを加え、さらに0.1%のナイジエリンのエタノール溶液5μlを加えた。ここに5μlのジメチルスルフォキシドを加えて、37°Cで30分間インキュベートした。ついで4 mM ATP二ナトリウムを含む10 mMバイブーストライス緩衝液450μlを添加して反応を開始し、30分後に50%

本発明によれば、これらの式(I)～式(VII)で表わされる化合物を医薬としての用途に使用する場合には種々の投与形態の製剤とすることが出来る。すなわちこの製剤は経口的に錠剤、糖衣錠、硬質カプセル剤、軟質カプセル剤、溶液、エマルジョンまたは懸濁液の形の液剤の形で投与することが出来る。また非経口的投与の場合には注射溶液の形で投与される。

これらの製剤の調製に当たっては、製剤化のための周知の添加剤、例えば賦形剤、安定剤、防腐剤、溶解剤、湿润剤、乳化剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、香味剤、張度調整剤、緩衝剤、酸化防止剤などを添加して製剤化することが出来る。

これらの化合物の投与量は各種製剤形態、患者の性別、疾患の程度により広い範囲にわたり変化させうるが、有効成分の1日当たりの投与量は好ましくは約1mg～2000mgの用量である。

トリクロロ酢酸1mMを加えて反応を停止した。この反応で生じた遊離磷酸量をD. Lebel、G. Poirierらの方法 (Anal. Biochem. 85, 86～89, 1978)により800nmの発色測定をおこなって、この時の吸光度の読みをC₁とした。別に塩化カリウムを加えない場合も同様に測定して、この時の吸光度の読みをC₂とした。

阻害活性の測定は、上記反応においてジメチルスルフォキシドの代わりに20mg/ml濃度の阻害物質を含むジメチルスルフォキシド溶液5μlを加えて同様の操作を行ない、塩化カリウムを加えた場合と加えない場合の吸光度の読みをそれぞれT₁、T₂とした。

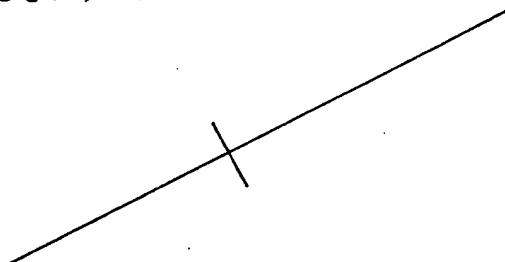
阻害物質の阻害パーセント(I)は以下の式で計算される。

$$I = [(T_1 - T_2) - (C_1 - C_2)] \times 100 / (T_1 - T_2)$$

表 1

被験化合物	H^+ / K^+ ATPase阻害活性	
		H^+ / K^+ ATPase阻害活性(%)
式(I)の化合物		88
式(II)の化合物		100
式(III)の化合物		81
式(IV)の化合物		59
式(V)の化合物の塩酸塩		100
式(VI)の化合物		71
式(VII)の化合物		94

本発明の式(I)で表わされる化合物はその薬理作用に鑑みて各種の製剤形態で使用することが出来るが、下記にその具体的な製剤例を挙げることにする。



成分Aを均一に混合した後、成分Bの溶液を加えて練合し、押出造粒法で整粒し、ついで50°Cの乾燥機で乾燥した。乾燥上がり顆粒を、粒度297μm～1460μmにふるい分けたものを顆粒剤とした。1分包量を200mgとした。

製剤例3 シロップ剤

式(I)の化合物	1.000g
白糖	30.000g
D-ソルビトール70%v%	25.000g
バラオキシ安息香酸エチル	0.030g
バラオキシ安息香酸プロピル	0.015g
香味料	0.200g
グリセリン	0.150g
96%エタノール	0.500g
蒸留水	適量
全量	100ml

白糖、D-ソルビトール、バラオキシ安息香酸エチル、バラオキシ安息香酸プロピルおよび

製剤例1 錠剤(1錠)

式(I)の化合物	10mg
乳糖	67mg
結晶セルロース	15mg
トウモロコシデンプン	7mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
	100mg

各成分を均一に混合し直打用粉末とした。これをロータリー式打錠機で直径6mm、重量100mgの錠剤に成形した。

製剤例2 顆粒剤(1分包)

(成分A)

式(I)の化合物	10mg
乳糖	90mg
トウモロコシデンプン	50mg
結晶セルロース	50mg

(成分B)

ヒドロキシプロピルセルロース	10mg
エタノール	90mg

上記の有効成分を温水60gに溶解した。冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味料の溶液を加えた。次にこの混合物に水を加えて100mlとした。

製剤例4 注射液

式(I)の化合物	2mg
CMC	2mg
蒸留水	1ml

CMCおよび有効成分に蒸留水を加えて懸濁し注射液を調整した。

(発明の効果)

式(I)～式(VII)で表わされるインドール誘導体は上述のように優れた胃酸分泌抑制効果を示す。従って本発明により抗潰瘍薬を提供することが出来る。

手続補正書

平成3年2月18日

特許庁長官 植松 敏 駿

1. 事件の表示

平成2年特許願第81050号

2. 発明の名称

抗濁高聚

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋小網町19番12号

名称 日清製粉株式会社

4. 代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)

電話 (3261) 2022

氏名 (9173) 高木千嘉(監査理)(并2名)

特許庁

3.2.18

出願課
受付

5. 補正命令の日付 (自発)

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

1) 第9頁第13~14行の「ナイジェリン」を「ナ
イジェリシン」と補正します。2) 第10頁第1行の「1ml」を「0.1ml」と補正
します。

3) 同頁末行の式を次のとおり補正します。

$$I = ((C_1 - C_2) - (T_1 - T_2)) \times 100 / (C_1 - C_2)$$

以上